



بررسی بیان FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان

Evaluation of the FOX3a expression in bone marrow stromal stem cells.



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: شهرام دارابی

کلمات کلیدی: FOX3a- سلول های استرومایی مغز استخوان



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۶۸۰
عنوان فارسی طرح	بررسی بیان FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان
عنوان لاتین طرح	Evaluation of the FOX3a expression in bone marrow stromal stem cells
کلمات کلیدی	FOX3a- سلول های استرومایی مغز استخوان
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۳۶۵

سلولهای استرومایی مغز استخوان در طی پیدایش و ایجاد انواع سلول های دیگر در طی زمان دچار استرس های فراوانی می شوند. در طی زمان اتوفازی به عنوان یک روند محافظتی از سلول در برابر استرس متابولیت عمل می کند. در این بررسی نقش ژن FOX3A که در

ضرورت انجام تحقیق

اتوفازی موثر می باشد، مطالعه می شود

هدف کلی	تعیین بیان FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان
خلاصه روش کار	ابتدا موش صحرایی به وسیله مخلوط ۵۰ mg/kg کتامین و ۵ mg/kg زایلازین (هر دو ماده، محصول (Holland, Alfasan) با استفاده از سرنگ انسولین و به شکل داخل صفاقی بیهوش می شوند. موهای سطح خارجی ران تراشیده شده سپس توسط محلول بتادین جراحی و الک ۷۰ درصد، پا و پشت حیوان به طور کامل ضد عفونی می گردند. برای جلوگیری از آلودگی با میکروبها دو عدد چراغ الکلی روشن در طرفین محل جراحی قرار می گیرد وسایل جراحی استریل شامل اسکالپ، قیچی، پنست، مته، رسیور، گالی پات و پنس آماده گردید. پس از بازکردن پوست، فاسیاهای سطحی و عضلات و کنار زد

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
شهرام دارابی	استاد راهنمای اول		دکتر - PHD	shahram۲۰۰۵d@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	کمک به شناخت یکی از دلایل احتمالی افزایش بقای سلولهای استرومایی مغز استخوان
پیشینه طرح	اولین بار در مغز استخوان در سال ۱۹۷۶ به وسیله فریداشتاین و همکاران کشف شدند [۱،۲]. آن ها به راحتی از مغز استخوان، بافت چربی، خون محیطی، خون بند ناف، مایع آمنیونی، تاندون ها و لیگامان ها، پرزهای کوریونی جفت، غشای سینیال، مخاط بویایی، دسیدوای دندانی، کبد جنین، ریه و طحال استخراج می شوند.

فهرست کلی فصول	۱. Vavrek R, Pearse DD, Fouad K. Neuronal populations capable of regeneration following a combined treatment in rats with spinal cord transection. J Neurotrauma ۲۰۰۷; ۲۴(۱۰):۱۶۶۷-۱۶۷۳. ۲. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. Neurochem Int ۲۰۱۱; ۵۹(۳):۳۴۷-۳۵۶. ۳. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci ۲۰۰۶; ۱۱۹(Pt ۱۱):۲۲۰۴-۲۲۱۳. ۴. Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, Ashton BA, Griffin-Jones C, Canfield AE. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. Circulation ۲۰۰۴; ۱۱۰(۱۵): ۲۲۲۶-۲۲۳۲. ۵. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science ۱۹۹۹; ۲۸۴(۵۴۱۱):۱۴۳-۱۴۷. ۶. Melinda A. Lynch-
----------------	---

Day, Kai Mao, Ke Wang, Mantong Zhao, and Daniel J. Klionsky. ۲۰۱۲. The Role of Autophagy in Parkinson's Disease. doi: ۱۰.۱۱۰۱/cshperspect.a۰۰۹۳۵۷۷. Hong-Min Ni, Kuo Du, Min You, y and Wen-Xing Ding. Critical Role of FoxO3a in Alcohol-Induced Autophagy and Hepatotoxicity. <http://dx.doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.ajpath.۲۰۱۳.۸.110>. Noboru Mizushima. Autophagy: process and function. Genes Dev. ۲۰۰۷ ۲۱: ۲۸۶۱-۲۸۷۳. doi: ۱۰.۱۱۰۱/gad.۱۵۹۹۲۰۷۹. Kaka GR, Tiraihi T, Delshad A, Arabkheradmand J, Kazemi H. In vitro differentiation of bone marrow stromal cells into oligodendrocyte-like cells using triiodothyronine as inducer. Int J Neurosci ۲۰۱۲; ۱۲۲(۵):۲۳۷-۲۴۷.

هدف از اجرا	تعیین بیان FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- ژن foxo3a در سلول های استرومایی مغز استخوان پاساژ سوم بیان می شود.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	موسسات پژوهشی
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	ساخت دستگاه ندارد
کلید واژه های فارسی	بیان FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	ابتدا موش صحرایی به وسیله مخلوط ۵۰ mg/kg کتامین و ۵۰ mg/kg زایلازین (هر دو ماده، محصول (Holland, Alfasan) با استفاده از سرنگ انسولین و به شکل داخل صفاقی بیهوش می شوند. موهای سطح خارجی ران تراشیده شده سپس توسط محلول بتادین جراحی و الکل ۷۰ درصد، پا و پشت حیوان به طور کامل ضد عفونی می گردند. برای جلوگیری از آلودگی با میکروب ها دو عدد چراغ الکلی روشن در طرفین محل جراحی قرار می گیرد وسایل جراحی استریل شامل اسکالپ، قیچی، پنست، مته، رسیور، گالی پات و پنس آماده گردید. پس از بازکردن پوست، فاسیاهای سطحی و عضلات و کنار زدن آن ها استخوان ران رویت گردیده و سپس به وسیله دریل استخوان ران سوراخ می گردد. با استفاده از یک سرنگ ۱۲ ml (سر سوزن مشکی) حاوی یک میلی لیتر محیط کشت DMEM (UK, Gibco)، مغز استخوان از داخل کانال استخوان کشیده می شود. محتوی داخل سرنگ در زیر هود در فلاسک حاوی محیط و ۱۰٪ FBS (UK, Gibco) ریخته می شود [۹]. پس از گذشت ۲۴ ساعت از زمان تخلیه مغز استخوان در فلاسک ۲۵ سانتی متر مربع، سلول ها به وسیله PBS شسته شده و محیط کشت سلولی تازه در فلاسک ها ریخته می شوند. سلول های استرومایی چسبیده به کف فلاسک باقی مانده و سلول های خونی شناور حذف می شوند. هنگامی که تراکم سلول های چسبیده به کف فلاسک به ۷۰ تا ۸۰ درصد رسید، سلول ها پس از شستشو با PBS به وسیله (Germany, Merck) ۰.۲۵٪ Trypsin و (Germany, Merck) ۰.۰۴٪ EDTA از کف فلاسک کنده شده و پس از سانتریفوژ در ۱۵۰۰ دور در دقیقه جمع آوری شده و سلول ها پاساژ داده می شوند. برای انجام Real time-PCR ژن های ذکر شده ابتدا پرایمرهای مورد نیاز توسط نرم افزار Gene Runner طراحی میگردد. در این تکنیک RNA کل از سلول های هر گروه به وسیله کیت استخراج RNA ((extraction kit استخراج می گردد. به منظور حذف DNA ناخواسته با استفاده از کیت DNase I amplification ((grade kit صورت می گیرد. سپس RNA با استفاده از کیت تولید cDNA (cDNA synthesis kit) و آنزیم کپی برداری معکوس

به DNA مکمل (cDNA) تبدیل می شود. سپس cDNA حاصله به روش Real time-PCR تکثیر شده، مورد بررسی قرار می گیرد...

دلائل ضرورت و توجیه انجام کار	کمک به شناخت یکی از دلایل احتمالی افزایش بقای سلولهای استرومایی مغز استخوان
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	FOX3a در سلول های استرومایی مغز استخوان
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	ندارد
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>Vavrek R, Pearse DD, Fouad K. Neuronal populations capable of regeneration .1 following a combined treatment in rats with spinal cord transection. J Neurotrauma ۲۰۰۷; ۲۴(۱۰):۱۶۶۷-۱۶۷۳. ۲. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. Neurochem Int ۲۰۱۱; ۵۹(۳):۳۴۷-۳۵۶. ۳. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci ۲۰۰۶; ۱۱۹(Pt ۱۱):۲۲۰۴-۲۲۱۳. ۴. Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, Ashton BA, Griffin-Jones C, Canfield AE. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. Circulation ۲۰۰۴; ۱۱۰(۱۵): ۲۲۲۶-۲۲۳۲. ۵. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science ۱۹۹۹; ۲۸۴(۵۴۱۱):۱۴۳-۱۴۷. ۶. Melinda A. Lynch-Day, Kai Mao, Ke Wang, Mantong Zhao, and Daniel J. Klionsky. ۲۰۱۲. The Role of Autophagy in Parkinson's Disease. doi: ۱۰.۱۱۰۱/cshperspect.a۰۰۹۳۵۷ ۷. Hong-Min Ni, Kuo Du, Min You, y and Wen-Xing Ding. Critical Role of FoxO3a in Alcohol-Induced Autophagy and Hepatotoxicity .http://dx.doi.org/۱۰.۱۰۱۶/j.ajpath.۲۰۱۳ ۸. Noboru Mizushima. Autophagy: process and function. Genes Dev. ۲۰۰۷ ۲۱: ۲۸۶۱-۲۸۷۳. doi: ۱۰.۱۱۰۱/gad.۱۵۹۹۲۰۷ ۹. Kaka GR, Tiraihi T, Delshad A, Arabkheradmand J, Kazemi H. In vitro differentiation of bone marrow stromal cells into oligodendrocyte-like cells using triiodothyronine as inducer. Int J Neurosci ۲۰۱۲; ۱۲۲(۵):۲۳۷-۲۴۷</p>
خلاصه نتیجه اجرای طرح	در حال اجرای طرح
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	ندارد
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	تعیین بیان ژن FOX3a سلول های استرومایی مغز استخوان پساژ سوم
What Requirements Are Met	موش صحرایی و سرنگ
ملاحظات گروه	تمام مراحل طرح زیر نظر گروه است

تمام مراحل طرح زیر نظر گروه است	ملاحظات ناظر
اردبیل-شهرک سبلان-کوچه نسترن-پلاک ۳۶	HomeAddress
مراکز درمانی	WorkPlace
<p>ابتدا موش صحرایی به وسیله مخلوط ۵۰ mg/kg کتامین و ۵ mg/kg زایلازین (هر دو ماده، محصول (Holland, Alfasan) با استفاده از سرنگ انسولین و به شکل داخل صفاقی بیهوش می شوند. موهای سطح خارجی ران تراشیده شده سپس توسط محلول بتادین جراحی و الکل ۷۰ درصد، پا و پشت حیوان به طور کامل ضد عفونی می گردند. برای جلوگیری از آلودگی با میکروبها دو عدد چراغ الکلی روشن در طرفین محل جراحی قرار می گیرد وسایل جراحی استریل شامل اسکالپ، قیچی، پنست، مته، رسیور، گالی پات و پنس آماده گردید. پس از بازکردن پوست، فاسیاهای سطحی و عضلات و کنار زدن آن ها استخوان ران رویت گردیده و سپس به وسیله دریل استخوان ران سوراخ می گردد. با استفاده از یک سرنگ ml۲ (سر سوزن مشکی) حاوی یک میلی لیتر محیط کشت DMEM (UK,Gibco)، مغز استخوان از داخل کانال استخوان کشیده می شود. محتوی داخل سرنگ در زیر هود در فلاسک حاوی محیط و (UK,Gibco) ۱۰٪ FBS ریخته می شود[۹]. پس از گذشت ۲۴ ساعت از زمان تخلیه مغز استخوان در فلاسک ۲۵ سانتی متر مربع، سلول ها به وسیله PBS شسته شده و محیط کشت سلولی تازه در فلاسک ها ریخته می شوند. سلول های استرومائی چسبیده به کف فلاسک باقی مانده و سلول های خونی شناور حذف می شوند. هنگامی که تراکم سلول های چسبیده به کف فلاسک به ۷۰ تا ۸۰ درصد رسید، سلول ها پس از شستشو با PBS به وسیله (Germany, Merck) ۰.۲۵٪ Trypsin و (Germany, Merck) ۰.۰۴٪ EDTA (از کف فلاسک کنده شده و پس از سانتریفوژ در ۱۵۰۰ دور در دقیقه جمع آوری شده و سلول ها پاساژ داده می شوند. برای انجام Real time-PCR ژن های ذکر شده ابتدا پرایمرهای مورد نیاز توسط نرم افزار Gene Runner طراحی میگردد. در این تکنیک RNA کل از سلول های هر گروه به وسیله کیت استخراج RNA (extraction kit)، استخراج می گردد. به منظور حذف DNA ناخواسته با استفاده از کیت DNase I amplification grade kit)) صورت می گیرد. سپس RNA با استفاده از کیت تولید cDNA (cDNA synthesis kit)) و آنزیم کپی برداری معکوس به DNA مکمل (cDNA) تبدیل می شود. سپس cDNA حاصله به روش Real time-PCR تکثیر شده، مورد بررسی قرار می گیرد...</p>	

سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) سلول های بنیادی استرومائی هستند که در محدوده وسیعی از بافت ها از جمله در مغز استخوان وجود دارند. این سلول ها منشأ چندین رده سلولی مزودرمی هستند که می توانند به چربی، استخوان و غضروف تبدیل شوند. سلول های استرومائی مزانشیمی برای اولین بار در مغز استخوان در سال ۱۹۷۶ به وسیله فریداشتاین و همکاران کشف شدند [۱,۲]. آن ها به راحتی از مغز استخوان، بافت چربی، خون محیطی، خون بند ناف، مایع آمنیونی، تاندون ها و لیگامان ها، پرزهای کوریونی جفت، غشای سینویال، مخاط بویایی، دسیدوای دندان، کبد جنین، ریه و طحال استخراج می شوند. سلول های استرومائی مزانشیمی در بسیاری از بافت های بدن وجود دارند، که تفاوت کمی با هم دارند که این تفاوت کم مربوط به بافت های اختصاصی است که در آن قرار دارند[۳]. جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی از بافت های عروقی[۳]، تأکید بر این نظریه است که سلول های بنیادی مزانشیمی از سلول های دور عروقی به وجود می آیند[۴]، که یک دلیل آن، توزیع گسترده سلول های بنیادی مزانشیمی همانند عروق در بدن است. مغز استخوان مهم ترین منبعی است که از آن سلول های مزانشیمی جدا می شوند و تخمین زده می شود که جمعیت بسیار کمی حدود ۰.۱٪ کل سلول های مغز استخوان را شامل می شوند[۵]. ویژگی مهم آن ها چسبندگی است که سریع در محیط کشت به کف فلاسک می چسبند و با این ویژگی می توان آن ها را از سایر سلول های خونی جدا ساخت و پس از چند بار پاساژ یک جمعیت یکنواخت از سلول های BMSCs ایجاد کرد. سلولهای BMSCs در حین تقسیم گرد هستند اما هنگامی که اندازه آن ها افزایش می یابد، شبیه فیبروبلاست ها دوکی و کشیده می شوند. سلول های بنیادی مغز استخوان پس از تقسیم،

بیان مسأله و بررسی متون

کلونی‌هایی تشکیل داده که با تکثیر آن‌ها کلونی‌های مجاور به هم می‌چسبند. سلول‌های بنیادی مغز استخوان CD نشان‌گرهای CD۲۹, CD۴۴, CD۵۴, CD۵۵, CD۷۳, CD۹۰, CD۱۰۵, CD۱۰۶, CD۱۱۷, CD۱۶۶ را بیان می‌کنند و نشان‌گرهای سلولی خونی مانند CD۱۴, CD۳۱, CD۳۳, CD۳۴, CD۴۵ را بیان نمی‌کنند [۵]. علاوه بر آنتی ژن‌های سطح سلولی که ذکر گردید آن‌ها همچنین پروتئین‌های درون سلولی مانند فیبرونکتین و ویمنتین را بیان می‌کنند [۶]. سلولهای BMSCs بر اساس تئوری‌های تمایز، توانایی ادغام سلولی و رهاسازی عوامل پاراکرینی می‌توانند به سلول‌های عصبی تبدیل شده و در ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی شرکت کنند. به چند دلیل سلول‌های BMSCs بهترین گزینه برای سلول درمانی است: الف- تکثیر بالا در حالی که همچنان مولتی پوتنت باقی می‌ماند، ب- آن‌ها توانایی پیوند آلورژیک، علاوه بر اتولوگ را دارند و به این علت است که میزان متوسطی از MHC۱ بیان می‌کنند و بیان MHC۲ در آن‌ها خیلی کم است، بنابراین توسط سیستم ایمنی میزبان آلورژیک رد نمی‌شوند، ج- مطالعات نشان داده که سلول‌های مزانشیمی پس از پیوند در سیستم عصبی مرکزی می‌توانند محیط جدید را تحمل کرده و توانایی مهاجرت کردن دارند. در یک تحقیق پس از پیوند زونوگراف سلول‌های مزانشیمی به مغز، پیوند، ۲۰٪ در انسان و ۳۰٪ در موش صحرایی موفقیت آمیز بود، که بعلاوه خواص ایمنولوژیکی سلول‌های BMSCs است و سلول‌های BMSCs تا ۷۲ روز پس از پیوند در لایه‌های مختلف مغز رؤیت شدند. محققان، منشاء سلول‌های بنیادی بالغ موجود در ارگان‌ها را مغز استخوان می‌دانند. سلول‌های بنیادین مغز استخوان در سال ۱۹۶۸ شناخته شده و به عنوان سلول‌هایی با قدرت چسبندگی، دارای توانایی ایجاد کلونی سلولی و از نظر رفتاری شبیه فیبروبلاست معرفی شدند [۴]. سلول‌های BMSCs، در دوران جنینی از مزودرم منشاء می‌گیرند. BMSCs نقش مهمی در شکل‌گیری سلول‌های خونی بالغ از سلول‌های بنیادین خونی ((HSCs دارد، زیرا محیطی فراهم می‌کند که در آن، این سلول‌ها تمایز می‌یابند. علاوه بر آن این سلول‌ها خود قادر به تمایز به سلول‌های استخوانی، غضروفی و چربی نیز می‌باشند. تحقیقات نشان می‌دهند که این سلول‌ها علاوه بر تبدیل به سلول‌هایی با منشاء مزودرمی به سلول‌هایی با منشاء غیرمزودرمی مثل سلول‌های عصبی و گلیالی نیز تمایز می‌یابند [۵]. اتوفازی یک فرایند همئوستازی حفاظتی برای سلول و ضروری برای از بین بردن محتویات سیتوپلاسمی است. مطالعات نشان داده است که تنظیم دقیق اتوفازی در سلول برای بقای سلول ضروری و فقدان تنظیم آن منجر به تخریب سلول می‌شود [۶، ۷]. تاکنون بسیاری از ژنهای مرتبط با اتوفازی شناخته شده‌اند و جهش در برخی از آنها با بیماری در ارتباط است. به عنوان یک مکانیسم حفاظتی اولیه که همئوستاز غذایی و انرژی در پاسخ به استرس را حفظ میکند، عدم تنظیم اتوفازی باعث تجمع پروتئینهای غیرعادی و آسیب ارگانل‌ها می‌شود که در بیماری‌های نورودژنراتیو دیده می‌شود. از آنجا که عمل میتوکندری در بیماری به خطر می‌افتد، نقص در کنترل کیفیت میتوکندری ممکن است یک نقش حیاتی در پاتوژن بسیاری از بیماریها داشته باشد. مطالعات نشان داده است که حذف انتخابی میتوکندری به ویژه میتوکندری‌های آسیب دیده، بخشی از یک مسیر همئوستازی مهم برای کنترل کیفیت ارگانل است و میتوفازی (اتوفازی میتوکندری) یک نقش حیاتی در تجزیه میتوکندری بازی می‌کند و در نتیجه ممکن است برای حفظ سلولها سودمند باشد [۶]. از جمله این ژن‌های اتوفازی foxo۳a می‌باشد. foxo۳a یکی از اعضای خانواده foxo forkhead box است و به دلیل نقش منحصر به فردش در تکثیر سلول، آپوپتوز، متابولیسم، کنترل استرس و عمر طولانی سلول بسیار زیادی بررسی شده است [۷، ۸]. تغییرات foxo۳a باعث انواع سرطانها، فیبروز و سایر بیماری‌ها می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که foxo۳a می‌تواند به عنوان سرکوب‌گر تومور با تنظیم بیان ژنهای درگیر در آپوپتوز، توقف چرخه سلولی، مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و اتوفازی عمل کند. foxo۳a اتوفازی را برای حفاظت سلول‌ها از استرس‌های محیطی افزایش می‌دهد و بنابراین یک نقش حفاظتی مهم در حفظ همئوستاز سلولی دارد [۷]. سلولهای استرومایی مغز استخوان در طی پیدایش و ایجاد انواع سلول‌های دیگر در طی زمان دچار استرس‌های فراوانی می‌شوند. در طی زمان اتوفازی به عنوان یک روند محافظتی از سلول در برابر استرس متابولیت عمل می‌کند. در این بررسی نقش ژن FOXO۳a که در اتوفازی موثر می‌باشد، مطالعه می‌شود. به همین منظور تعیین میزان بیان ژن foxo۳a سلولهای استرومایی مغز استخوان به وسیله RT-PCR ارزیابی می‌گردد.



1. Vavrek R, Pearse DD, Fouad K. Neuronal populations capable of regeneration following a combined treatment in rats with spinal cord transection. *J Neurotrauma* 2007; 24(10):1667-1673
2. Maltman DJ, Hardy SA, Przyborski SA. Role of mesenchymal stem cells in neurogenesis and nervous system repair. *Neurochem Int* 2011; 59(3):347-356
3. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 11):2204-2213
4. Farrington-Rock C, Crofts NJ, Doherty MJ, Ashton BA, Griffin-Jones C, Canfield AE. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. *Circulation* 2004; 110(15): 2226-2232
5. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411):143-147
6. Melinda A. Lynch-Day, Kai Mao, Ke Wang, Mantong Zhao, and Daniel J. Klionsky. 2012. The Role of Autophagy in Parkinson's Disease. doi: 10.1101/cshperspect.a009357
7. Hong-Min Ni, Kuo Du, Min You, y and Wen-Xing Ding. Critical Role of FoxO3a in Alcohol-Induced Autophagy and Hepatotoxicity .<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013>
8. Noboru Mizushima. Autophagy: process and function. *Genes Dev.* 2007 21: 2861-2873. doi:10.1101/gad.1599207
9. Kaka GR, Tiraihi T, Delshad A, Arabkheradmand J, Kazemi H. In vitro differentiation of bone marrow stromal cells into oligodendrocyte-like cells using triiodothyronine as inducer. *Int J Neurosci* 2012; 122(5):237-247